

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
ÜBER DIE GEFÄSSVERTRÄGLICHKEIT  
VON ATOSIL, FENISTIL, HS 592 UND TAVEGIL

Karl Graf

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT  
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

AUS DER ANAESTESIOLOGISCHEN ABTEILUNG  
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

---

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
ÜBER DIE GEFÄSSVERTRÄGLICHKEIT  
VON ATOSIL, FENISTIL, HS 592 UND TAVEGIL

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Graf

aus Waal

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin  
der Universität München

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| Berichterstatter:    | Prof. Dr. A. DOENICKE |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. F. HOLLE    |
| Dekan:               | Prof. Dr. W. SPANN    |

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.1977



## EINLEITUNG

Jede intravenöse Injektion birgt in sich die Gefahr der versehentlichen intraarteriellen Fehlinjektion. In der Literatur (8, 9, 10, 13, 20) sind über 30 Medikamente beschrieben, die bei irrtümlicher i. a. Injektion zu Gewebeschäden verschiedensten Ausmaßes geführt haben. In einer 1963 erschienenen Arbeit führt Perret (13) die steigende Zahl der unbeabsichtigten i. a. Injektion und deren fatalen Folgen hauptsächlich auf neuere Medikamente zurück, die wegen ihrer besonderen chemischen Struktur und Konzentration bei i. v. Applikation verträglich, bei versehentlicher i. a. Injektion absolut unverträglich sind. Man geht daher wohl nicht fehl, wenn man grundsätzlich jedes intravenös zu applizierende Medikament als gefährlich ansieht, solange nicht nachgewiesen ist, daß es keine gefäßschädigenden Eigenschaften aufweist! Webb (20) berichtet über einen Fall der unbemerkten i. a. Injektion von Promethazin und Meperidin und deren Folgen. Da bei uns während eines klinischen Versuches nach i. v. Applikation von Atosil eine schwere Thrombose beobachtet wurde, Fenistil nun auch zur intravenösen Anwendung vorgesehen ist und der Prospekt des Tavegil einen besonderen Hinweis enthält, daß i. a. Applikation Nekrosen verursachen können, sollten diese Medikamente im Tierversuch auf ihre eventuelle gefäßschädigende Wirkung untersucht werden. Dies geschah in der vorliegenden Arbeit mit den Antihistaminika Atosil, Fenistil, HS 592 und Tavegil. Ziel dieser Untersuchungen war es, ob und wenn ja, welche Auswirkungen die intraarterielle Injektion dieser Medikamente hervorrufen.

## Substanzen

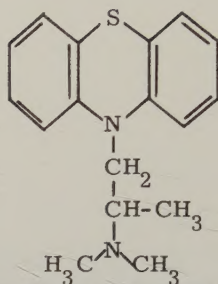
1. Atosil

Abb. 1: Strukturformel von Atosil

Atosil, Summenformel  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl = 320,9$ ; chemisch N-(2'-Dimethylamino-propyl)-phenothiazin-hydrochlorid. Es ist ein nahezu weißes, kristallines Pulver, sehr leicht in Wasser löslich. Der Schmelzpunkt ist uncharakteristisch, abhängig von der Art des Erhitzens und liegt über  $200^{\circ}C$ .

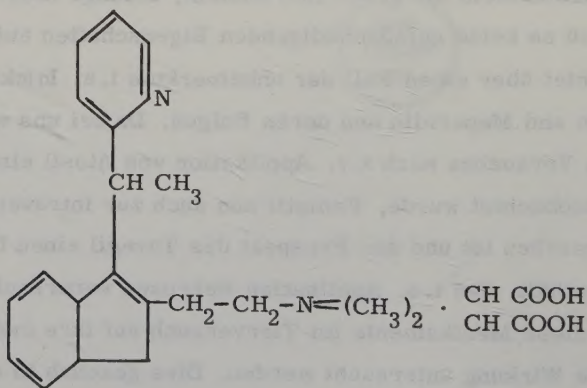
2. Fenistil

Abb. 2: Strukturformel von Fenistil

Fenistil, Summenformel  $C_{24}H_{24}O_4N_2 = 408,5$ ; chemisch Dimethyl-

amino-aethyl-indenyl-aethyl-pyridin-maleat. Es ist ein weißes bis schwach gelbliches Pulver, löslich in Methanol und Chloroform, wenig löslich in Wasser, in Äther unlöslich. Schmelzpunkt 157-159° C.

### 3. Tavegil

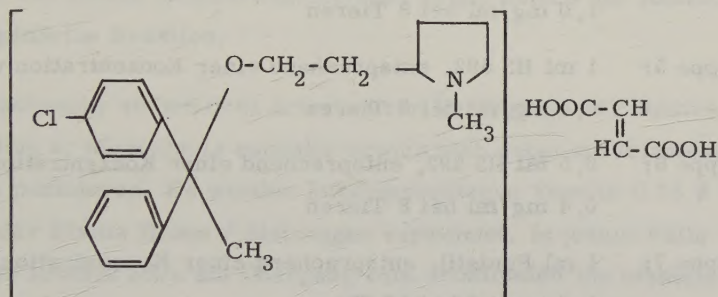


Abb. 3: Strukturformel von Tavegil

Tavegil, Summenformel  $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4 = 459,9$ ; chemisch 1-Methyl-2-2-( $\alpha$ -methyl-p-chloridphenylmethoxy)-aethyl-pyrrolidin-hydrogenfumarat.

HS 592 ist die Versuchsbezeichnung von Tavegil und die Konzentration betrug 2mg/5ml. Bei Tavegil betrug die Konzentration 2mg/ml.

### Versuchsanordnung

Es wurden Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 2800 g verwendet. Die Versuche gliederten sich in 12 Gruppen. Die entsprechenden Konzentrationen wurden jeweils mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

Gruppe 1: 1 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von 0,2 mg/ml bei 16 Tieren

- Gruppe 2: 1 ml HS 592, entsprechend einer Konzentration von  
0,2 mg/ml bei 16 Tieren
- Gruppe 3: 1 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 8 Tieren
- Gruppe 4: 0,5 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 8 Tieren
- Gruppe 5: 1 ml HS 592, entsprechend einer Konzentration von  
0,4 mg/ml bei 8 Tieren
- Gruppe 6: 0,5 ml HS 592, entsprechend einer Konzentration von  
0,4 mg/ml bei 8 Tieren
- Gruppe 7: 1 ml Fenistil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 10 Tieren
- Gruppe 8: 0,5 ml Fenistil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 10 Tieren
- Gruppe 9: 1 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von  
25 mg/ml bei 10 Tieren
- Gruppe 10: 0,5 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von  
25 mg/ml bei 10 Tieren
- Gruppe 11: 1 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 10 Tieren
- Gruppe 12: 0,5 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von  
1,0 mg/ml bei 10 Tieren

## Injektionsmethode

Jeweils am Tage vor der Injektion wurden die Haare der Kaninchenohren mit Pilca Enthaarungscreme der Firma Olivin Wiesbaden sorgfältig entfernt. Danach wurden die Ohren gründlich mit Wasser abgewaschen. Bei dieser Enthaarungsmethode zeigte keines der Kaninchenohren irgendeine Reaktion.

Am Kaninchenohr stehen drei Arterien zur Verfügung. Der Ramus intermedius a. auricularis caudalis erwies sich dabei am leichtesten direkt zu punktieren. Es wurden Infusionsbestecke Venofix G 25 Ø 0,5 mm der Firma Braun / Melsungen verwendet. In jedem Falle konnte die Arterie etwa am Übergang vom proximalen ins mediale Drittel sicher direkt punktiert werden. Mittels einer Einmalspritze, die auf das Infusionsbesteck aufgesetzt war, wurde die jeweilige Substanz während einer Minute intraarteriell injiziert (siehe Abb. 4).

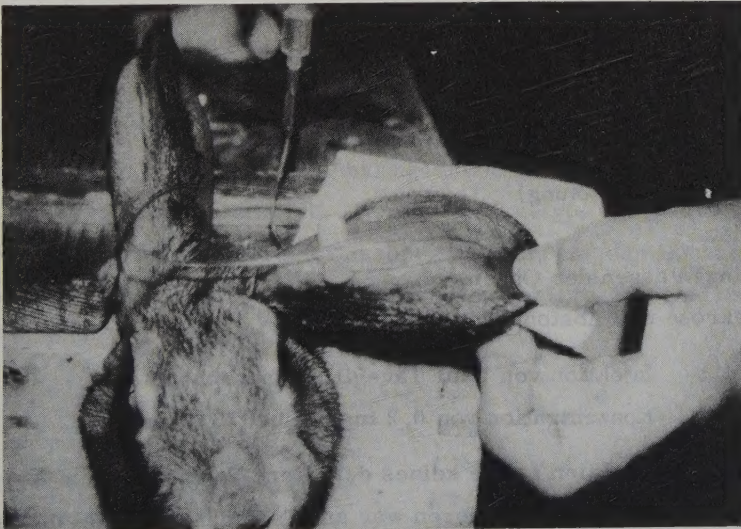


Abb. 4: Intraarterielle Injektion am Kaninchenohr

Kinmoth und Shepherd (7) gaben 1959 eine Methode zur intraarteriellen Injektion am Kaninchenohr an. Dabei wurde das Tier zunächst intravenös narkotisiert und die Zentralarterie des Kaninchenohres durch Inzision der Haut freigelegt. Nach der Punktion der Arterie und Injektion des Mittels wurde die Wunde vernäht. Dieses Vorgehen erwies sich als unnötig und in Anbetracht der Zartheit der Gefäße an dieser Stelle erscheint eine technisch saubere Durchführung äußerst schwierig.

Um die Einwirkdauer auf die Gefäßwand zu verlängern, legten sie an der Ohrwurzel für 15 Minuten eine Klemme an. Theoretisch läßt sich gegen das Anlegen einer Klemme einwenden, daß sich in dem blockierten Abschnitt durch die Stase und das Einwirken des applizierten Mittels auf das Gerinnungssystem Thromben bilden und hierdurch die nachfolgenden Schäden stärker ausfallen könnten, als es der alleinigen Wirkung des Mittels auf die Gefäßwand entspricht.

## ERGEBNISSE

Als Kriterium für eine Reaktion wurden gewertet:

- a) Entzündung (Rötung)
- b) Ödem
- c) Hängenlassen der Ohren
- d) Nekrose und Abstoßung

Gruppe 1: Injektion von 1 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von 0,2 mg/ml bei 16 Tieren

Während der Injektion zeigte keines der Tiere Schmerz- oder Abwehrreaktionen. Bei 14 von 16 Tieren war am Tage danach distal der Injektionsstelle eine Rötung mit Ödemen vorhanden. 4 Tiere ließen ihr Ohr

schlaff hängen. Meist konnten die Tiere ihre Ohren 3 Tage post injektionem wieder frei stellen. Die Tiere Nr. 326 und 327 zeigten keine Reaktionen. Die durchschnittliche Dauer der Entzündung betrug 2-3 Tage (Tabelle I).

Gruppe 2: Injektion von 1 ml HS 592 entsprechend einer Konzentration von 0,2 mg/ml bei 16 Tieren

Während der Injektion verhielten sich die Tiere ruhig. Am nächsten Tag zeigten 13 von 16 Tieren eine Entzündung mit Begleitödemen. 3 Tiere ließen die Ohren schlaff hängen, konnten sie aber schon 2 Tage post injektionem wieder leicht stellen. Die durchschnittliche Dauer der Entzündung betrug 2-5 Tage (Tabelle II). Nach 8 Tagen sahen die Ohren wie unbehandelt aus.

Gruppe 3: Injektion von 1 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von 1 mg/ml bei 8 Tieren

Die Injektion wurde von den Kaninchen reaktionslos hingenommen. Bei allen 8 Tieren trat post injektionem eine starke Entzündung auf, die von Ödemen begleitet war. Alle Tiere ließen ihre Ohren schlaff hängen (Abb. 5). 1-3 Tage vor Abklingen der Entzündung konnten sie ihre Ohren wieder frei stellen. Tier Nr. 188 zeigte am 6. Tag post injektionem eine pfenniggroße Nekrose, die während der Beobachtungszeit narbig ausheilte. (Abb. 6). Bei den übrigen Tieren dauerte die Entzündung 4-12 Tage. (Tabelle III).



Abb. 5: Erster Tag post inj. von 1 ml Tavegil in das rechte Ohr

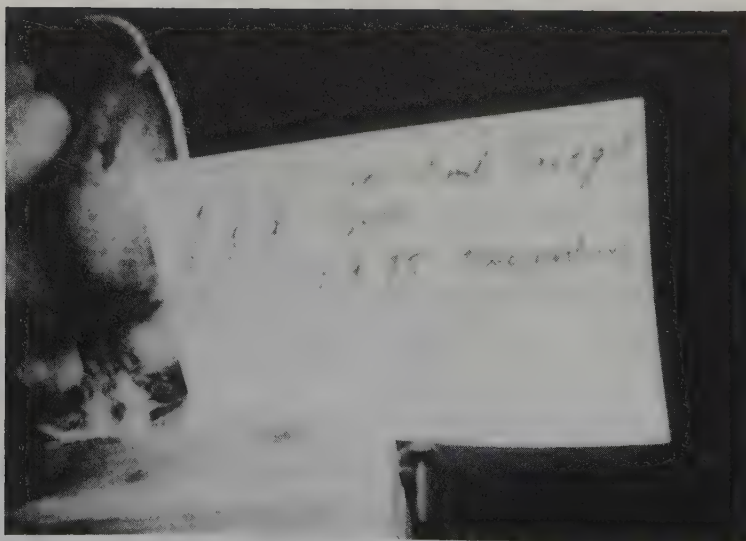


Abb. 6: Nekrose von ca. 1 cm Ø 8 Tage post inj. von 1 ml Tavegil

Gruppe 4: Injektion von 0,5 ml Tavegil, entsprechend einer Konzentration von 1 mg/ml bei 8 Tieren

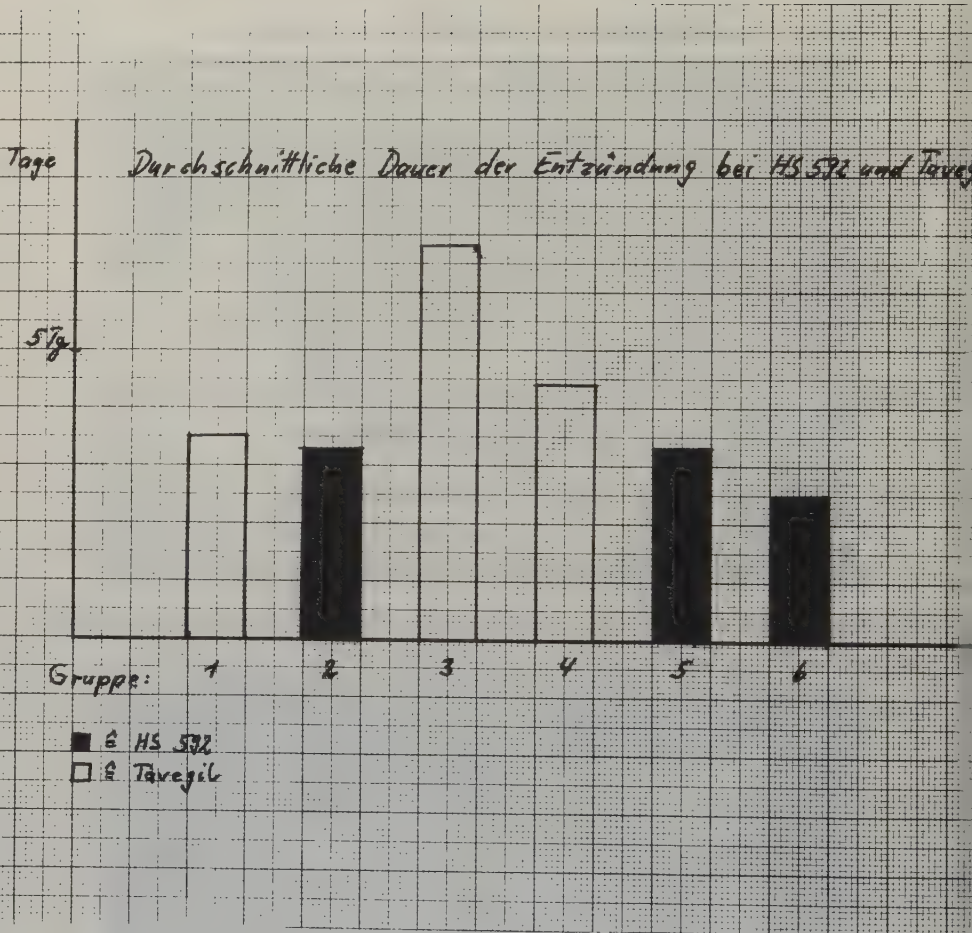
Keines der Versuchstiere zeigte während der Injektion ein auffälliges Verhalten. 7 von 8 Tieren reagierten auf die Injektion mit Entzündungen, die von Ödemen begleitet waren. Die Tiere ließen ihre Ohren schlaff hängen, konnten sie aber bereits 2 Tage post iniektionem auf Reiz wieder stellen. Die Dauer der Entzündung betrug 3-5 Tage (Tabelle IV).

Gruppe 5: Injektion von 1 ml HS 592, entsprechend einer Konzentration von 0,4 mg/ml bei 8 Tieren

Reaktionen während der Injektion wurden nicht beobachtet. Alle acht Tiere dieser Gruppe wiesen am Tage nach der Injektion perivaskuläre Entzündungen auf, die bei fünf Tieren von Ödemen begleitet waren. Nur Tier Nr. 197 ließ sein Ohr schlaff hängen, konnte es aber bereits am dritten Tage wieder stellen. Die Dauer der Entzündung betrug maximal 6 Tage (Tabelle V).

Gruppe 6: Injektion von 0,5 ml HS 592, entsprechend einer Konzentration von 0,4 mg/ml bei 8 Tieren

Die Kaninchen verhielten sich während der Injektion unauffällig. Bei 6 von 8 Tieren traten tags darauf perivaskuläre Entzündungen mit leichten Ödemen auf. Die Motilität war nur bei Tier Nr. 336 gestört. Die Entzündungen hatten sich nach 4 Tagen vollständig zurückgebildet, die Ohren erschienen wie unbehandelt (Tabelle VI).



Gruppe 7: Injektion von 1 ml Fenistil, entsprechend einer Konzentration von 1,0 mg/ml bei 10 Tieren

Während der Injektion zeigten alle Tiere Abwehrreaktionen, wie Schnauben und heftiges Scharren. Danach verhielten sich die Tiere unauffällig. Lokale Reaktionen traten nicht auf, weder während der

Injektion noch an den folgenden Tagen. Die Motorik und Sensibilität der behandelten Ohren waren ungestört.

Gruppe 8: Injektion von 0,5 ml Fenistil, entsprechend einer Konzentration von 1,0 mg/ml bei 10 Tieren

Auch hier zeigten alle 10 Versuchstiere Abwehrreaktionen während der Injektionsdauer (1 Minute). Danach verhielten sich die Tiere völlig normal. Lokale Reaktionen traten weder während der Injektion noch später auf. Zu Störungen der Motilität der behandelten Ohren kam es nicht. Das Verhalten der Tiere war während der Beobachtungszeit unauffällig.

Gruppe 9: Injektion von 1 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml bei 10 Tieren

Während der Injektion zeigten alle 10 Tiere starke Abwehrreaktionen, wie Schnauben, heftiges Scharren und Haarsträuben. Danach waren die Kaninchen völlig schlaff und benommen. Bereits am nächsten Tag waren die Ohren stark entzündet, begleitet von ausgeprägten Ödemen, die das ganze Ohr erfaßten. Auch die Ohren hingen schlaff herunter. Während der Beobachtungszeit kam es bei den behandelten Ohren zu ausgeprägten Nekrosen, die nach 2-3 Wochen abgestoßen wurden (Abb. 7). Nach acht Tagen konnten die Tiere trotz bestehender Nekrosen ihre Ohren wieder frei stellen (Tabelle VII).

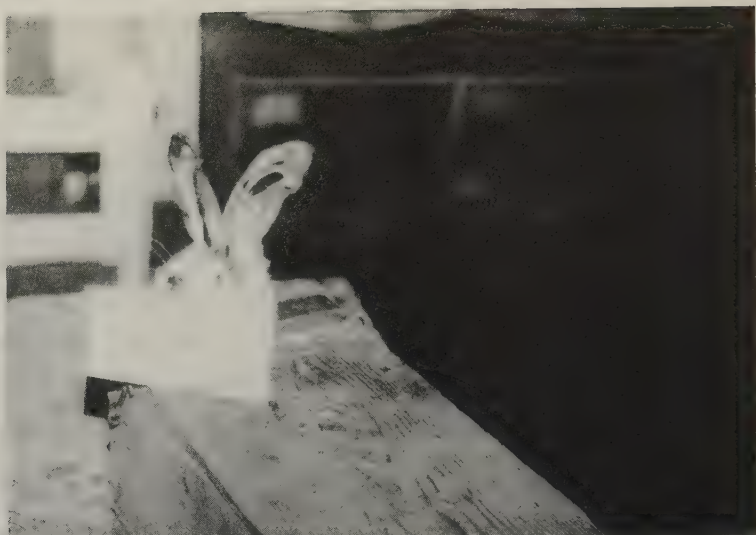


Abb. 7: Zustand 3 Wochen post inj. von 1 ml Atosil in das rechte Kaninchenohr

Gruppe 10: Injektion von 0,5 ml Atosil, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml bei 10 Tieren

Wie bei den Tieren der Gruppe 9 zeigten auch hier alle Kaninchen die gleichen Abwehrreaktionen. Danach waren die Tiere schlaff und reaktionslos. Am nächsten Tag zeigten sich starke Ödeme und Entzündungen der behandelten Ohren. Die Tiere ließen sie schlaff hängen. Während der Beobachtungszeit kam es bei allen Tieren zu mehr oder minder stark ausgeprägten Nekrosen, von denen vier narbig ausheilten, während bei den 6 restlichen Tieren die Nekrose nach 2-3 Wochen abgestoßen wurde. Eine Woche nach Injektion konnten die Kaninchen ihre Ohren wieder frei stellen (Tabelle VIII).

Gruppe 11: Injektion von 1 ml Atosil, entsprechend einer  
Konzentration von 1 mg/ml bei 10 Tieren

Die Injektion wurde reaktionslos hingenommen. Die Tiere verhielten sich danach unauffällig. Lokale Reaktionen traten nicht auf. Die Ohren erschienen wie unbehandelt.

Gruppe 12: Injektion von 0,5 ml Atosil, entsprechend einer  
Konzentration von 1 mg/ml bei 10 Tieren

Die Tiere zeigten bei der Injektion keine Reaktionen. Später traten auch keine Entzündungen oder andere Reaktionen an den behandelten Ohren auf.

Tabelle I

Injektion von 1 ml Tavegil (Gruppe 1) rechtes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 188 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 194 | E      | E      | E      |        |        |        |
| 197 | E      | E      | E      |        |        |        |
| 191 | E      | E      |        |        |        |        |
| 196 | E      | E      |        |        |        |        |
| 193 | E      | E      |        |        |        |        |
| 326 |        |        |        |        |        |        |
| 327 |        |        |        |        |        |        |
| 329 | E      | E      | E      |        |        |        |
| 330 | E      | E      |        |        |        |        |
| 331 | EO     | EO     | E      | E      |        |        |
| 332 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 333 | EO     | EO     | EO     | EO     | E      |        |
| 334 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 335 | EO     | EO     | EO     | EO     | E      |        |
| 336 | EO     | EO     | EO     | EO     | E      |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt  
 Ö = Ödem

E = Entzündung

Tabelle II

Injektion von 1 ml HS 592 (Gruppe 2) linkes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 188 | E      | E      | E      |        |        |        |
| 194 | E      | E      |        |        |        |        |
| 197 | ÖEO    | ÖEO    | E      |        |        |        |
| 191 | E      | E      |        |        |        |        |
| 196 | ÖEO    | ÖEO    | ÖE     | E      |        |        |
| 193 |        |        |        |        |        |        |
| 326 |        |        |        |        |        |        |
| 327 |        |        |        |        |        |        |
| 329 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 330 | E      |        |        |        |        |        |
| 331 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 332 | E      | E      | E      | E      | E      |        |
| 333 | E      | E      | E      | E      |        |        |
| 334 | E      | E      | E      | E      | E      |        |
| 335 | E      | E      |        |        |        |        |
| 336 | EO     | EO     | EO     | E      | E      |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt  
 Ö = Ödem

E = Entzündung

Tabelle III

Injektion von 1 ml Tavegil (Gruppe 3) rechtes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 188 | ÖEO    | ÖEO    | E      | EN     | N      | N      |
| 197 | ÖEO    | ÖEO    | E      | E      | E      |        |
| 194 | EO     | ÖE     |        |        |        |        |
| 191 | ÖEO    | ÖE     | E      | E      | E      |        |
| 196 | ÖEO    | ÖEO    | EO     | E      | E      | E      |
| 193 | ÖEO    | ÖEO    | E      | E      |        |        |
| 326 | ÖEO    | ÖE     |        |        |        |        |
| 327 | ÖEO    | E      |        |        |        |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt

E = Entzündung

Ö = Ödem

Tabelle IV

Injektion von 0,5 ml Tavegil (Gruppe 4) rechtes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 329 | ÖEO    | ÖEO    | EO     | E      |        |        |
| 330 | EO     | ÖEO    | ÖE     | E      |        |        |
| 331 | ÖEO    | ÖEO    | ÖE     | E      | E      |        |
| 332 |        |        |        |        |        |        |
| 333 | ÖEO    | ÖEO    | EO     | E      | E      |        |
| 334 | ÖEO    | ÖEO    | E      | E      |        |        |
| 335 | ÖEO    | EO     | EO     | E      |        |        |
| 336 | ÖEO    | EO     | E      |        |        |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt  
 Ö = Ödem

E = Entzündung

Tabelle V

Injektion von 1 ml HS 592 (Gruppe 5) linkes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 188 | ÖE     | ÖE     | E      | E      | E      |        |
| 197 | ÖEO    | ÖEO    | ÖE     | E      | E      | E      |
| 194 | E      | E      |        |        |        |        |
| 191 | ÖE     | E      | E      |        |        |        |
| 196 | ÖE     | ÖE     | E      | E      | E      |        |
| 193 | ÖE     | ÖE     | E      |        |        |        |
| 327 | E      | E      |        |        |        |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt  
 Ö = Ödem

E = Entzündung

Tabelle VI

Injektion von 0,5 ml HS 592 (Gruppe 6) linkes Ohr

| Nr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 329 | ÖE     | ÖE     | E      |        |        |        |
| 330 | ÖE     | E      | E      |        |        |        |
| 331 |        |        |        |        |        |        |
| 332 |        |        |        |        |        |        |
| 333 | ÖE     | ÖE     | ÖE     | E      |        |        |
| 334 | E      | E      |        |        |        |        |
| 335 | ÖE     | ÖE     |        |        |        |        |
| 336 | ÖEO    | ÖEO    | E      |        |        |        |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt  
Ö = Ödem

E = Entzündung

Tabelle VII

Injektion von 1 ml Atosil (Gruppe 9)

| Nr. | 1. Tag | 3. Tag | 5. Tag | 8. Tag | 13. Tag | 18. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| 337 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEO    | EN     | EN      | A       |
| 338 | ÖEO    | ÖEO    | ÖE     | EN     | EN      | N       |
| 339 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEO    | EN     | N       | A       |
| 340 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEON   | EA     | A       |         |
| 341 | ÖO     | ÖEO    | ÖEO    | EN     | N       | A       |
| 342 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEO    | ÖEN    | N       | N       |
| 343 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEN    | EN     | N       | A       |
| 344 | ÖEO    | ÖEON   | EON    | EN     | N       | A       |
| 345 | ÖEO    | ÖEON   | ÖEN    | EN     | N       | A       |
| 346 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEN    | EN     | N       | N       |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt                      E = Entzündung  
                           Ö = Ödem                                N = Nekrose  
                           A = Nekrose abgestoßen

Tabelle VIII

Injektion von 0,5 ml Atosil (Gruppe 10)

| Nr. | 1. Tag | 3. Tag | 5. Tag | 8. Tag | 13. Tag | 18. Tag |
|-----|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| 347 | ÖEO    | ÖEO    | ÖEN    | EN     | N       | B       |
| 348 | ÖEO    | ÖEO    | ÖE     | ÖEN    | N       | A       |
| 349 | ÖEO    | ÖE     | E      | E      | N       | B       |
| 350 | ÖEO    | ÖEO    | E      | E      | N       | B       |
| 351 | ÖEO    | ÖE     | ÖEN    | EN     | N       | A       |
| 352 | ÖEO    | ÖE     | ÖEN    | EN     | N       | A       |
| 353 | ÖEO    | ÖE     | ÖEN    | EN     | N       | A       |
| 354 | ÖEO    | ÖE     | ÖEN    | N      | N       | A       |
| 355 | ÖEO    | ÖEON   | ÖEON   | EN     | N       | A       |
| 356 | ÖEO    | ÖEON   | ÖEN    | EN     | N       | B       |

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt      E = Entzündung  
                           Ö = Ödem                N = Nekrose  
                           A = Nekrose abgestoßen  
                           B = narbige Ausheilung

## DISKUSSION

Im Mittelpunkt der Diskussion über die Entstehung der Gewebs- und Funktionsschäden nach intraarterieller Injektion stehen ätiologisch im wesentlichen drei Vorgänge:

1. Der arterielle Spasmus
2. Die arterielle Thrombose
3. Die direkte Gefäßwandschädigung

### 1. Die Spasmustheorie

Altura und Mitarbeiter (1, 2, 3) wiesen an isolierter Kaninchenaorta nach, daß chemisch verschiedene Antihistaminika, darunter auch Promethazin, dosisabhängige Kontraktionen an der glatten arteriellen Gefäßwandmuskulatur bewirken. Die Stärke erreicht 10-15 % der maximalen Kontraktion, die durch Adrenalin ausgelöst wird. Sie bewiesen ferner auch im Kapillarbereich, daß die Kontraktion auf einer direkten depolarisierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur mit Freisetzung von gebundenem Ca beruht und nicht auf einer Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin aus Kreislauf- oder Gewebedepots. Die direkte kontraktile Wirkung im Kapillarbereich erklärt den entzündungshemmenden Effekt, reicht aber wohl für die Entstehung von Nekrosen nicht aus. Boerth (4) zeigt, daß intraarterielle Perfusion der Arterie des musculus gracilis des Hundes mit Promethazin die Amplitude der Reflexdilatation der Barorezeptoren signifikant vermindert, aber die der Reflexvasokonstriktion der Barorezeptoren nicht beeinflußt. Nach Untersuchungen von Burn et al. (6) führt die i. a. Applikation von Thiopental über eine Freisetzung von Noradrenalin aus den Gefäßwänden zu einem Spasmus, der dann die Gewebsschädigung verursacht. Schwarzkopf (16) spricht von einer Krampfbereitschaft der peripheren

Arterien. Bei intraarterieller Presureninjektion am Kaninchenohr kam es oft zur irreparablen Kapillarstase, die auch durch Procainzusatz nicht zu verhindern war.

Die entscheidende Bedeutung für das Auftreten von Gewebsnekrosen kann aber nach experimentellen Untersuchungen von Kinmonth et al. (7) -direkte Beobachtung der Femoralarterie des Kaninchens-, Böhmer und Rügheimer (5) -Röntgenkontrastdarstellung der Femoralarterie des Hundes-, Weis und Fischer (22) -Barbituratinjektion in die Femoralarterie der Ratte nach Vorbehandlung mit Reserpin- einem arteriellen Spasmus nicht zukommen.

## 2. Thrombosetheorie

Kinmonth und Shepherd nahmen an, unterstützt durch die guten Resultate, die sie bei vorhergehender Heparinisierung und Sympathikusblockade der Kaninchen erreichten, daß die Gefäßwandschädigung durch das Thiopental primär zur Gefäßthrombose führt. Waters (19) verneint dies. Nach seinen Untersuchungen kommt es in der peripheren Strombahn durch eine pH-Verschiebung zur Präcipitation des Thiopentals.

Die entstehenden Kristalle bleiben in den Kapillaren hängen und bewirken dort eine dauernde Noradrenalin ausschüttung. Erst bei langer Dauer der mechanischen und humoralen Faktoren komme es zur Stase und schließlich zur Thrombose. Webb (20) berichtet, daß erst durch Arteriolennekrose, die durch die direkte Wirkung hervorgerufen wird, sekundär Thrombosen in den Gefäßen entstehen und so den Gewebsuntergang herbeiführen.

### 3. Direkte Gefäßwandschädigung

Weis und Fischer (21, 22, 23) fanden bei histologischen Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach vorausgegangener i. a. Injektion chemisch unterschiedlicher Substanzen, eine schwere Kapillar- und Gefäßwandschädigung. Das histologische Bild zeigte ein interstitielles Ödem mit granulozytärer Infiltration, disseminierter Nekrosen einzelner Muskelfasern oder infarktähnliche Nekrosen der Gefäßwand. Diese Befunde konnten von Ruckes und Weis (14) bestätigt werden. Sie injizierten Propanidid in die arteria femoralis der Ratte. Bereits erste Veränderungen waren nach 30 Minuten nachweisbar. Nach 60 Minuten beherrschte das histologische Bild eine Auflockerung und zellige Infiltration des Interstitiums. Nach 6 Stunden standen Muskeldegeneration und reaktive Entzündung im Vordergrund.

Nach Loeschke und Mitarbeiter (8) steht pathogenetisch die chemische Schädigung des Endothels, des subendothelialen Gewebes und deren inneren Gewebeschichten im Vordergrund. Das sich häufig nach intraarterieller Fehlinjektion einstellende Gewebsödem ist nach ihrer Ansicht die Folge des chemisch bedingten Kapillarschadens und der damit einhergehenden Änderung der Kapillardurchlässigkeit.

Nach Untersuchungen von Meyer und Theobald (12) erwies sich als wichtiger Faktor für die Stärke der auftretenden Schädigung die lokale Konzentration der Injektionslösung, der Injektionsgeschwindigkeit und dem Vorhandensein eines Kollateralkreislaufes. Loeschke und Mitarbeiter (9) konnten in einer anderen Arbeit deutlich die Zusammenhänge zwischen Konzentration, Kontaktzeit und der daraus resultierenden Gewebeschäden aufzeigen.

Fugmann (17, 18) wies für verschiedene Antihistaminika, darunter auch Promethazin, nach, daß sie die Mastzelle beim Meerschweinchen schädigen. Inwieweit dies auf den Menschen übertragbar ist, steht noch offen.

Die Durchsicht der Literatur zeigt, daß in jüngerer Zeit viele Autoren (8, 14, 15, 20, 21) zu dem übereinstimmenden Ergebnis kommen, daß die wesentliche Ursache der Schädigung nach intraarterieller Fehlinjektion die direkte Gefäßwandschädigung im Arteriolen- und Kapillarbereich ist.

Unsere Untersuchungen zeigten deutlich, daß bei intraarterieller Injektion von Tavegil und HS 592 lokale Reaktionen in Form von Ödemen, Entzündungen und Beeinträchtigung der Motilität der Kaninchenohren auftraten. Dabei war die Dauer und das Ausmaß der Entzündung von der Menge und der Konzentration abhängig. Bei Tavegil dauerte die Beeinträchtigung durchschnittlich 1-4 Tage länger als bei HS 592. Während die Schädigungen in Form von Entzündungen und schlaffer Parese bei HS 592 und bei Tavegil bis auf Tier Nr. 188 voll reversibel waren, führte die Verwendung von Atosil in hoher Konzentration (25 mg/ml) bei allen Tieren zu Nekrosen, die später abgestoßen wurden. Bei Atosil in geringer Konzentration (1 mg/ml) und Fenistil traten keine Schädigungen auf. Die Ohren blieben nach der Injektion völlig reizlos.

## ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Arbeit sollte gezeigt werden, ob die Antihistaminika Atosil, Fenistil, HS 592 und Tavegil Gewebeschäden hervorrufen. Die Substanzen wurden in verschiedener Menge und Konzentration intraarteriell am Kaninchenohr injiziert.

Keine Reaktionen traten auf bei Fenistil und Atosil in einer Konzentration von 1 mg/ml. Für HS 592 und Tavegil zeigten sich Reaktionen von zeitlich unterschiedlicher Dauer und in Abhängigkeit von der Konzentration in Form von Entzündung, Ödem und schlaffer Parese, die jedoch voll reversibel waren, bis auf Tier Nr. 188, dessen rechtes Ohr nach bereits sechs Tagen eine Nekrose von ca. 1 cm Ø aufwies.

Nach der i. a. Applikation von Atosil in einer Konzentration von 25 mg/ml zeigten alle Tiere schwerste Entzündungsreaktionen. Die entstandenen Nekrosen wurden 2-3 Wochen nach der Injektion abgestoßen. Atosil hat in dieser Konzentration eine toxische Wirkung auf die arterielle Gefäßwand der Kaninchenohren, wie die fatalen Ergebnisse beweisen.

Für Tavegil und HS 592 konnte gezeigt werden, daß sie zumindest für Kaninchenarterien nicht ohne Reaktion verträglich sind.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1     Altura, B. M., Altura, B. T.  
       Contractile actions of antihistamines on isolated arterial  
       smooth muscle  
       J. Pharmacol. Exp. Ther.   191   262   (1974)
  
- 2     Altura, B. M.  
       Contractile responses of microvascular smooth muscle  
       to antihistamines  
       Am. J. Physiol.   218 (4)   1028   (1970)
  
- 3     Altura, B. M., Altura, B. T.  
       Effects of local anesthetics, antihistamines, and  
       glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular  
       smooth muscle  
       Anesthesiology,   41   197   (1974)
  
- 4     Borth, R. C.  
       Pharmacologic blockade of reflex vasodilation:  
       Peripheral actions of Antihistamines  
       Eur. J. Pharmacol.   20   312   (1972)
  
- 5     Böhmer, D., Rügheimer, E.  
       Die Folgen der intraarteriellen Injektion von Barbituraten  
       und deren Therapie  
       Anaesthesist   11   112   (1962)
  
- 6     Burn, J. H., Roneen, H.  
       Mechanism of arterial spasm following intra-arterial  
       injection of thiopentone  
       Lancet   1112   (1959 I)

- 7     Kinmoth, J. B., Shepherd, R. C.  
        Accidental injection of thiopentone into arteries  
        Brit. med. J. 2 914 (1959)
  
- 8     Loeschke, G. C., Beer, R.  
        Nil nocere! Zur Vermeidung von Schäden infolge intra-  
        arterieller Fehlinjektion  
        Münch. med. Wschr. 24 1121 (1962)
  
- 9     Loeschke, G. C., Beer, R.  
        Untersuchungen über das Ausmaß der Gewebsschäden  
        nach intraarterieller Injektion verschiedener Narkotika  
        Münch. med. Wschr. 8 421 (1963)
  
- 10    Lübke, F.  
        Über Erfahrungen mit der Steroidnarkose  
        Münch. med. Wschr. 103 2319 (1961)
  
- 11    Meier, R., Bucher, K.  
        Pharmakologie der Antihistaminika  
        Prog. Allergy 2 290 (1949)
  
- 12    Meyer, W., Theobald, W.  
        Experimentelle Untersuchungen zum Problem der  
        Gewebsschädigung bei intraarterieller Injektion am Tier  
        Anaesthesist 12 150 (1963)
  
- 13    Perret, W.  
        Neue Gesichtspunkte zur Vermeidung versehentlicher  
        intraarterieller Injektion  
        Anaesthesist 12 22 (1963)

- 14 Ruckes, J., Weis, K. H.  
Histologische Veränderungen an der Skelettmuskulatur  
innerhalb der ersten 24 Stunden nach Injektion von  
Propanidid in die Arteria femoralis der Ratte  
Anaesthesist 15 392 (1966)
- 15 Schachter, I.  
Histamine and Antihistamines  
Int. Encycl. of Pharmacol. a. Therap. 74 127 (1973)
- 16 Schwarzkopf, H.  
Vermeidbare Gefäßschäden bei Presuren-Injektion  
Dtsch. med. Wschr. 25 1089 (1958)
- 17 Vugman, I.  
The effect of ph on mast cell damage by antihistamines  
Experientia 25 55 (1969)
- 18 Vugmann, I.  
The inhibitory effect of histamine on mast cell damage  
induces by antihistamines  
Experientia 23 834 (1967)
- 19 Waters, D. J.  
Intra-arterial thiopentone  
Anaesthesia 3 346 (1966)
- 20 Webb, G. A., Lampert, N.  
Accidental arterial injections  
Am. J. Obstet. Gynecol. 101 365 (1966)

- 21 Weis, K. H., Fischer, F.

Die Folgen der Injektion von Thiopental, Hexobarbital und eines neuen intravenösen Kurz-Narkosemittels in die Arterie femoralis der Ratte

Chirurg 33 134 (1962)

- 22 Weis, K. H., Fischer, F.

Wirkungsunterschiede von Barbituraten und Thiobarbituraten nach intraarterieller Injektion bei der mit Reserpin vorbehandelten Ratte

Klin. Wschr. 40 205 (1962)

- 23 Weis, K. H., Fischer, F.

Über Wirkungsunterschiede nach Injektion von Barbituraten, Thiobarbituraten und eines Phenoxyessigsäureamids in die Arteria femoralis der Ratte

Anaesthesist 11 114 (1962)

Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke

danke ich für die Überlassung des Themas

und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

## LEBENS LAUF

Mein Name ist Karl Georg Graf. Am 22. April 1949 wurde ich als Sohn des Ing. agr. (grad.) Franz Josef Graf und seiner Ehefrau Walburga Regina geb. Gerle in Waal / Ldkrs. Ostallgäu geboren.

Von 1955-1963 besuchte ich die Volksschule in Waal. Durch den erfolgreichen Besuch der Berufsaufbauschule Kaufbeuren erwarb ich 1967 die Fachschulreife. Von 1967-1970 studierte ich am Bayern-Kolleg Augsburg, Staatliches Institut zur Erlangung der Hochschulreife. Im März 1970 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im SS 1970 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im WS 1970 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im SS 1972 die ärztliche Vorprüfung. Am 16. Juni 1976 beendete ich mein Studium an der Universität München mit der ärztlichen Prüfung.

Seit dem 1. September 1976 bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Wertingen tätig.



